

Originalni naučni rad

## Analiza dejstva antidepresivnog lijeka venlafaksina na dužinu QT intervala kod pacijenata sa depresivnim poremećajem i alkoholnom zavisnošću

Sanja Vukadinović Stojanović<sup>1</sup>,  
Zlatan Stojanović<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

<sup>2</sup>Univerzitet u Banjoj Luci, Medicinski fakultet, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Primljen – Received: 10/04/2018  
Prihvaćen – Accepted: 14/11/2018

Adresa autora:  
Prof. dr sc. med. Zlatan Stojanović  
Stepe Stepanovića 175, 78000 Banja Luka  
szlatan@blic.net

Copyright: ©2019 Vukadinović Stojanović S & Stojanović Z. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license.

### Kratak sadržaj

**Uvod.** Depresivni poremećaj je čest kod pacijenata sa dijagnozom alkoholizma. Komorbiditet depresije i alkoholizma umnogome pogoršava kliničko stanje pacijenta i predstavlja veliki terapijski izazov. Cilj ovog istraživanja je bio da se istraži dejstvo antidepresivnog lijeka venlafaksina na dužinu QT intervala pacijenata sa depresivnim poremećajem i alkoholnom zavisnošću.

**Metode.** Istraživanjem je obuhvaćeno 49 pacijenata muškog pola (stariji od 18 godina) s alkoholnom zavisnošću kod kojih je na početku hospitalizacije na osnovu DSM-IV kriterijuma i pozitivne Hamiltonove skale za procjenu depresije (HRSD) dijagnostikovao depresivni poremećaj. Pacijentima je ordiniran antidepresivni lijek venlafaksin, u dozi 37,5 mg, dva puta dnevno, tokom dvadeset dana. Globalni QTc interval (12-odvodni) određivan je automatski primjenom EKG aparata Schiller Cardiovit AT-1 koji koristi "SCHILLER ECG Measurement and Interpretation Software for Children and Adult ECGs". Statistička obrada podataka urađena je u SPSS 16.0 programskom paketu za Windows.

**Rezultati.** Uočena je statistički značajna pozitivna povezanost između HRSD skora (intenziteta depresije) i koncentracije kreatin kinaze izoenzima MB u serumu tj. stepena oštećenja miokarda ( $p = 0,048$ ). Statistički značajna pozitivna povezanost utvrđena je između koncentracije gama glutamil transferaze u serumu i dužine QTc intervala ( $p < 0,001$ ). Nije utvrđena statistički značajna razlika u dužini QTc intervala prije i nakon ordiniranja venlafaksina ( $p = 0,827$ ), a prosječno produženje QTc intervala bilo je 0,776 ms (95% CI = -6,323 ms – 7,874 ms).

**Zaključak.** U našoj studiji nismo utvrdili negativan uticaj antidepresivnog lijeka venlafaksina na dužinu QT intervala pacijenata sa depresivnim poremećajem i alkoholnom zavisnošću. Kod pacijenata ovisnika o alkoholu terapija depresije mora imati prioritet zbog ustanovljene negativne povezanosti između depresije i stepena oštećenja miokarda.

**Ključne riječi:** alkoholna zavisnost, depresija, komorbiditet, QT interval, venlafaksin

### Uvod

Visoka zastupljenost komorbidnih psihijatrijskih poremećaja kod osoba sa dijagnostikovanim alkoholizmom je utvrđena u više epidemioloških studija [1, 2], a neke studije ukazuju da je alkoholizam češći kod osoba sa psihijatrijskim poremećajima nego u opštoj populaciji [3, 4]. Prema epidemiološkoj studiji Šaponje i Vučkovića [5] 24% muškaraca zavisnih o alkoholu bolovalo je od depresivnog

poremećaja tokom života, što je tri puta više nego u opštoj populaciji. U istoj studiji depresija je pronađena kod 48,5% žena zavisnih o alkoholu, što je četiri puta više nego u opštoj populaciji. Alkoholizam se uočavao kod 34% depresivnih pacijenata na psihijatrijskom liječenju, a depresija kod 24-59% pacijenata na liječenju od alkoholizma [5].

Komorbiditet depresije i alkoholizma mnogome pogoršava kliničko stanje pacijenta i predstavlja veliki terapijski izazov. Pojedini psihotropni lijekovi (psihofarmaci) imaju kao jedan od neželjenih efekata produženje QT intervala koje predstavlja faktor rizika za razvoj opasnih srčanih aritmija (Torsade de pointes – TdP) i iznenadnu smrt pacijenta [6]. Takav je i venlafaksin, lijek s dualnim djelovanjem tj. pripada grupi selektivnih inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI). U visokoj dozi učincima serotonina i noradrenalina pridodaju se i učinci dopamina. Venlafaksin je racemat s dva aktivna enantiomera. Glavni mu je metabolit O-demetilvenlafaksin. Venlafaksin i O-demetilvenlafaksin su snažni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina, slabiji inhibitori ponovnog preuzimanja noradrenalina i vrlo slabi inhibitori ponovnog preuzimanja dopamina. Ne pokazuju afinitet za alfa-1 adrenergičke receptore, muskarinske receptore ni H1 histaminske receptore, što venlafaksinu osigurava dobar sigurnosni profil [7].

Cilj našeg istraživanja je bio da se ispita dejstvo antidepresivnog lijeka venlafaksina na dužinu QT intervala u populaciji pacijenata sa komorbidnim depresivnim poremećajem i alkoholnom zavisnošću, budući da su ovi pacijenti zbog oštećenja jetre i srca alkoholom i poremećenog metabolizma lijekova posebno osjetljivi na neželjena dejstva lijekova. Pratili smo, takođe, promjene koncentracija enzima gama glutamil transferaze (GGT) kao indirektnog pokazatelja intenziteta alkoholizma, i enzima kreatin kinaze izoenzima MB (CK-MB) kao jednog od pokazatelja stepena oštećenja miokarda kod pacijenata prije i nakon ordiniranja venlafaksina.

## Metode rada

Istraživanjem je obuhvaćeno 49 pacijenata muškog pola (stariji od 18 godina) sa alkoholnom zavisnošću koji su liječeni na odjeljenju za bolesti za-

visnosti Klinike za psihijatriju Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske u Banjoj Luci i Klinike za psihijatriju Univerzitetsko-kliničkog centra u Novom Sadu, kod kojih je na početku hospitalizacije na osnovu DSM-IV kriterijuma [8] i pozitivne Hamiltonove skale za procjenu depresije [9] dijagnostikovao depresivni poremećaj. Hamiltonova skala (HRSD: Hamilton Rating Scale for Depression) je korišćena za kvantifikovanje težine depresije. Korišćena je verzija sa 17 ajtema. Težina depresije određivana je skorovanjem na sljedeći način: a) skor 0-7 je pokazatelj da depresija nije prisutna; b) skor 8-15 govori u prilog postojanja minor (male) depresije; c) skor  $\geq 16$  govori u prilog postojanja major (velike) depresije [9].

Da bi bili uključeni u ovu studiju, pacijenti su morali da zadovoljavaju sljedeće kriterijume: da imaju normalne referentne vrijednosti nalaza elektrolita, da nemaju poremećaj srčanog ritma i da su bez dijagnostikovanih srčanih oboljenja. Kao referentne vrijednosti elektrolita smatrane su vrijednosti koje se koriste u Kliničkom centru Banja Luka: natrijum 130-147 mmol/L, kalijum 3,2-5,2 mmol/L, kalcijum 2,2-2,7 mmol/L, i magnezijum 0,5-1,1 mmol/L. U istraživanje nisu bili uključeni pacijenti sa dijagnostikovanom kongenitalnim sindromom produženog QT intervala ("Long QT syndrome"), Brugada sindromom, akutnim infektivnim oboljenjima, autoimunskim i malignim oboljenjima, te pacijenti koji primaju lijekove koji produžavaju QT interval. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog komiteta Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske u Banjoj Luci, a pacijenti su dali pismeni pristanak za učestvovanje u studiji.

Svim pacijenatima je ordiniran antidepresiv venlafaksin tokom 20 dana pri čemu su se koristile optimalne terapijske doze lijeka tj. doze preporučene od strane proizvođača lijeka (dva puta dnevno po 37,5 mg). Zbog neophodnosti primjene anksiolitika u ublažavanju i sprečavanju simptoma alkoholnog apstinencijalnog sindroma kod ispitivanih pacijenata u toku istraživanja je ordiniran anksiolitik u jednakim dozama (bromazepam a 3 mg: 1+1+2).

Produžen QT interval predstavlja marker za potencijalni razvoj ventrikularnih aritmija (Torsade de pointes – TdP) i iznenadne smrti. Elektrokardiografski snimak (EKG) sa mjerenjem dužine QT

intervala je rađen kod pacijenata tokom hospitalizacije u sljedećim vremenskim periodima: 1. na početku studije, prije ordiniranja venlafaksina u 11h; 2. 20-tog dana nakon ordiniranja venlafaksina u 11h. Vremenskim sparivanjem perioda EKG pregleda pacijenata vršeno je usklađivanje cirkadijalnih promjena elektrofizioloških karakteristika srca [10]. Zbog uticaja sinusnog ritma na dužinu QT intervala i mogućnosti adekvatnog upoređivanja između subjekata, QT interval je korigovan za vrijednost srčane frekvencije tzv. QTc interval [11]. Zbog odložene adaptacije QT intervala na vrijednosti frekvencije srca, EKG mjerenje je rađeno nakon uspostavljanja ravnomjerne stabilne srčane frekvencije [12]. Mjerenje je vršeno kod pacijenta u mirovanju, u ležećem položaju, tokom 20 sekundi.

U našoj studiji globalni QTc interval (12-odvodni) [13, 14], određivan je automatski primjenom EKG aparata proizvođača i tipa "Schiller Cardiovit AT-1" koji koristi "SCHILLER ECG Measurement and Interpretation Software for Children and Adult ECGs" (razvijen od SCHILLER AG, Altgasse 68, CH-6341 Baar, Switzerland, vidi <http://www.schiller.ch>). Globalni QTc interval predstavlja interval sa najranijim QRS početkom i najkasnijim T krajem u bilo kojem odvodu. Globalni QRS kompleks u našoj studiji je bio kraći od 120 ms, čime je isključen uticaj produžene depolarizacije komora na dužinu QT intervala. U EKG analizu su uključivani pacijenti sa tehnički urednim EKG zapisima (bez interferencije, pozadinskog šuma, pomijeranja "wandering" izoelektrične linije). Vršena je provjera automatskog mjerenja podudaranjem srčanih frekvencija u V3 odvodu klasičnom metodom. Pacijenti sa dvostrukim i bifazičnim T talasima nisu uključeni u studiju, a amplituda T talasa je bila veća od 0,2 mV [13].

Kod ispitivanih pacijenata je mjerena koncentracija gama glutamil transferaze (GGT) u serumu kao indirektnog indikatora intenziteta alkoholizma i lezije jetrenih ćelija (hepatocita), elektrolitni status (natrijum, kalijum, kalcijum i magnezijum), te vrijednosti kreatin kinaze izoenzima MB (CK-MB) na početku studije i dvadesetog dana po prijemu na liječenje. Kao normalne vrijednosti GGT smatrane su vrijednosti < 30 U/L, a kao normalne vrijednosti CK-MB vrijednosti < 4,94

ng/ml. Mjerenje je rađeno na Olympus AU680 hemijskom analizatoru (Olympus America Inc; Centerville, Pa, USA).

Podaci dobijeni istraživanjem statistički su obrađivani korišćenjem SPSS 16.0 programskog paketa za Windows. Korišćene su metode deskriptivne statistike i metode statističkog testiranja hipoteza. Kao metode prvog izbora korišćene su parametrijske metode, a u slučaju narušavanja pretpostavki o normalnosti rasporeda i homogenosti varijansi odgovarajuće neparametrijske metode. Kontrola varijabilnosti i analiza mijenjanja uticaja (*confounding*) vršena je metodom ponovljenog mjerenja (*repeated measures test*) i primjenom multifaktorskih regresionih modela sa utvrđivanjem stepena kolinearnosti između ispitivanih nezavisnih varijabli. Analiziran je i efekat empirijskih vrijednosti na nagib ("slope") regresione prave (Cook-ova distanca i uporišne/leverage vrijednosti). Statistički zaključci izneseni su na osnovu dvosmjernih p vrijednosti i nivoa signifikantnosti  $p < 0,05$ .

Veličina eksperimentalnog uzorka određivana je na osnovu pilot uzorka veličine  $n = 10$  za snagu t testa zavisnih uzoraka (normalnog rasporeda) od 0,8 i nivoa signifikantnosti  $\alpha = 0,05$ . Pri tome je ustanovljena standardna devijacija diferencija/razlika dužine QTc intervala od  $SD = 24,189$  ms. Shapiro-Wilk test normalnosti rasporeda je iznosio  $p = 0,410$ . Na ovaj način nastojala se opovrgnuti nulta hipoteza sa vjerovatnoćom od 80% za prosječnu stvarnu razliku dužine QTc intervala prije i nakon ordiniranja antidepresiva od 9,9 ms, što iznosi 2,41% od srednje izmjerene vrijednosti QTc intervala prije ordiniranja venlafaksina. Izračunata veličina uzorka je iznosila  $n = 49$  subjekata [15].

## Rezultati

Studija je obuhvatila 49 pacijenata muškog pola (stariji od 18 godina) oboljelih od alkoholizma kod kojih je dijagnostikovana minor (52,38%) ili major (47,62%) depresija. U ispitivanoj grupi uočen je visok procenat alkoholizma kod osoba mlađih od 45 godina (89,2%), što ukazuje na veliki problem alkoholizma u visoko-produktivnoj radnoj populaciji u ovom području. U tabeli 1 prikazane su prosječne vrijednosti ispitivanih

parametara uključujući i dužinu QTc intervala prije i nakon ordiniranja venlafaksina.

Utvrđene su statistički značajno manje vrijednosti HRSD skora nakon ordiniranja venlafaksina 20-tog dana studije ( $p < 0,05$ ; Wilcoxon-ov test ranga sa znakom). Statistički značajno je smanjena koncentracija GGT u serumu pacijenata 20-tog dana studije ( $p < 0,001$ ; test parova sa znakom). Visoke vrijednosti standardne devijacije (SD) posljedica su prisustva većeg broja pacijenata sa izrazito visokim koncentracijama GGT u serumu uzrokovanim konzumiranjem alkohola. Nije ustanovljeno statistički značajno smanjenje vrijednosti CK-MB tj. ublažavanje stepena oštećenja miokarda nakon ordiniranja venlafaksina ( $p = 0,095$ ; Wilcoxon-ov test ranga) (Tabela 1).

U tabeli 1 takođe su prikazane dužine QTc intervala kod depresivnih pacijenata sa alkoholnom zavisnošću prije i nakon ordiniranja venlafaksina. Nije pokazano statistički značajno odstupanje razlika/diferencija u dužini QTc intervala prije i nakon ordiniranja venlafaksina od normalnog rasporeda (dif QTc Shapiro-Wilk test:  $p = 0,421$ ), zbog čega je za ispitivanje signifikantnosti razlike korišćen t- test zavisnih uzoraka (Paired-Samples T Test). Nije utvrđena statistički značajna razlika

u dužini QTc intervala prije i nakon ordiniranja venlafaksina ( $p = 0,827$ ) (Tabela 1). Uočeno je prosječno produženje QTc intervala od 0,776 ms (95% CI = -6,323 ms - 7,874 ms). Posmatrajući gornju granicu intervala povjerenja, statistička vjerovatnoća od 2.5% ukazuje da će produženje QTc intervala biti veće od 7.874 ms nakon ordiniranja venlafaksina kod depresivnih pacijenata sa alkoholnom zavisnošću.

Rezultati ispitivanja faktora povezanih sa dužinom QTc intervala kod depresivnih pacijenata sa alkoholnom zavisnošću prije ordiniranja venlafaksina prikazani su u tabeli 2.

Nije ustanovljeno statistički značajno odstupanje reziduala multiplog linearnog regresionog modela zavisnosti dužine QTc intervala prije ordiniranja venlafaksina od normalnog rasporeda (Shapiro-Wilk test  $p = 0,191$ ). Uočena je blaga heteroskedastičnost reziduala. Nije utvrđena statistički značajna povezanost između dužine QTc intervala i koncentracije CK-MB u serumu (stepena oštećenja miokarda), HRSD skora (intenziteta depresije), ali je utvrđena značajna povezanost sa koncentracijom GGT u serumu (intenziteta alkoholizma i oštećenja jetre) ( $p = 0,028$ ) (Tabela 2). Za dalje ispitivanje povezanosti koncentracije

**Tabela 1.** Vrijednosti ispitivanih parametara prije i nakon ordiniranja venlafaksina

Parametar	Prije ordiniranja venlafaksina	Nakon primjene venlafaksina	P
HRSD skor	20,02 ± 8,75	10,57 ± 5,25	< 0,001
GGT (U/L)	150,86 ± 170,04	91,36 ± 104,85	< 0,001
CK-MB (ng/L)	18,20 ± 2,41	18,78 ± 4,38	0,095
QTc (ms)	403,84 ± 20,89	404,61 ± 23,27	0,827

HRSD - Hamiltonova skala za procjenu depresije ; GGT - gama glutamil transferaza;  
CK-MB - kreatin kinaza izoenzim MB

**Tabela 2.** Varijable povezane sa dužinom QTc intervala kod pacijenata sa depresivnim poremećajem i alkoholnom zavisnošću prije ordiniranja venlafaksina (multipli linearni regresioni model)

	B	Standardna greška	Beta	t	p
(Konstanta)	395,298	22,673		17,435	< 0,001
GGT	0,040	0,018	0,329	2,273	0,028
CK-MB	-0,161	1,255	-0,019	-0,129	0,898
HRSD skor	0,268	0,339	0,112	0,791	0,433

GGT - gama glutamil transferaza; CK-MB - kreatin kinaza izoenzim MB;  
HRSD - Hamiltonova skala za procjenu depresije; Zavisna varijabla: Globalni QTc - bazni (ms)

**Tabela 3.** Povezanosti koncentracije gama-glutamil transferaze (GGT) u serumu i reflektovane vrijednosti kreatin kinaze izoenzima MB kao zavisne varijable kod pacijenata prije ordiniranja venlafaksina (generalizovani linearni regresioni model)

Parametar	B	Standardna greška	95% Wald-ov interval povjerenja		p
			Donji	Gornji	
(Odsječak)	1,667	0,0839	1,502	1,831	< 0,001
GGT	-0,0007	0,0003	-0,001	-0,0001	0,013
(Razmjer)	0,233a				

Izračunavato Pearson hi-kvadrat testom.

**Tabela 4.** Varijable povezane sa dužinom QTc intervala kod pacijenata sa depresivnim poremećajem poslije 20 dana primjene venlafaksina u alkoholnoj apstinenciji (generalizovani linearni regresioni model)

Parametar	B	Standardna greška	95% Wald-ov interval povjerenja		p
			Donji	Gornji	
(Odsječak)	390,745	11,6949	367,823	413,666	< 0,001
GGT	0,010	0,0388	-0,066	0,086	0,804
CK-MB	0,360	0,6335	-0,881	1,602	0,569
HRSD skor	0,589	0,5868	-0,562	1,739	0,316
(razmjer)	558,626a				

GGT - gama glutamil transferaza; CK-MB - kreatin kinaza izoenzim MB; HRSD - Hamiltonova skala za procjenu depresije; Zavisna varijabla: Global QTc 20-ti dan (ms)

GGT u serumu i dužine QTc intervala korišćen je generalizovani linearni model potklasa *LINEAR* robusni procjenitelj zbog prisutne heteroskedastičnosti reziduala linearnog modela. Potvrđena je statistički značajna pozitivna povezanost između koncentracije GGT u serumu i dužine QTc intervala prije ordiniranja venlafaksina: regresioni koeficijent  $B = 0,042$ ,  $p < 0,001$ , odnosno, više vrijednosti GGT statistički značajno su udružene sa višim vrijednostima QTc intervala. Uklanjanjem iz modela empirijske vrijednosti sa velikom Cook-ovom distancom i velikom *leverage* vrijednosti, razlika je ostala statistički značajna sa nivoom signifikantnosti  $p < 0,001$ .

Uočena je kolinearnost između ispitivanih nezavisnih varijabli (najmanja *eigenvalue* vrijednost 0,008, najveći kondicioni indeks 20,57). Primjenom generalizovanog linearnog modela (gama sa log linkom- robusni procjenitelj) ustanovljena je statistički značajna negativna povezanost između koncentracije GGT u serumu i reflektovanih vrijednosti kreatin kinaze R-CK-MB ( $p = 0,013$ ) (Tabela 3). Budući da reziduali CK-

MB odstupaju od normalnog rasporeda i pokazuju negativnu asimetriju (*skewness*), a kako je ista korišćena kao zavisna varijabla, vrijednosti CK-MB enzima su refleksijom transformisani u pozitivnu asimetriju (gama distribuciju). Refleksija je urađena na način da su od maksimalne vrijednosti CK-MB uvećane za jednu jedinicu ( $\max \text{CK-MB} + 1$ ) oduzimate empirijske vrijednosti CK-MB. Uzimajući ovo u obzir pri interpretaciji koeficijenata uočili smo da su više vrijednosti GGT kao parametra koji odražava intenzitet alkoholizma udružene sa višim vrijednostima CK-MB tj. stepenom oštećenja miokarda. Uklanjanjem iz modela empirijskih vrijednosti sa velikom Cook-ovom distancom i visokom *leverage* vrijednosti (pacijent sa vrijednosti GGT = 827,0 U/L i CK-MB = 19 ng/L, i pacijent sa vrijednosti GGT = 833,0 U/L i CK-MB = 19 ng/L), povezanost nije ostala statistički značajna ( $p = 0,055$ ). Nije ustanovljena statistički značajna povezanost između preostalih nezavisnih varijabli (HRSD/R-CK-MB:  $p = 0,267$ , HRSD/GGT:  $p = 0,217$ ).

**Tabela 5.** Varijable povezane sa reflektovanim vrijednostima kreatin kinaze izoenzima MB kod ispitivanih pacijenata nakon primjene venlafaksina (generalizovani linearni regresioni model)

Parametar	B	Standardna greška	95% Wald-ov interval povjerenja		p
			Donji	Gornji	
(Odsječak)	2,435	0,1786	2,085	2,785	< 0,001
GGT	-0,0009	0,0007	-0,002	0,0005	0,204
HRSD skor	-0,038	0,0177	-0,073	-0,003	0,032
(Razmjjer)	0,385a				

GGT - gama glutamil transferaza; HRSD - Hamiltonova skala za procjenu depresije;  
Zavisna varijabla: R\_CK-MB 20-ti dan (ng/L)

U tabeli 4 prikazani su rezultati ispitivanja varijabli povezanih sa dužinom QTc intervala kod pacijenata nakon dvadesetodnevne primjene venlafaksina u alkoholnoj apstinenciji. Nije ustanovljeno statistički značajno odstupanje reziduala multiplog linearnog regresionog modela zavisnosti dužine QTc intervala nakon ordiniranja venlafaksina od normalnog rasporeda (Shapiro-Wilk test  $p = 0,143$ ). Zbog prisutne heteroskedastičnosti reziduala, za ispitivanje signifikantnosti razlike korišćen je generalizovani linearni regresioni model potklasa *LINEAR*- robusni procjenitelj. Nije utvrđena statistički značajna povezanost između dužine QTc intervala (nakon ordiniranja venlafaksina) i koncentracije GGT u serumu ( $p = 0,804$ ), kao ni serumske koncentracije CK-MB ( $p = 0,569$ ) i HRSD skora ( $p = 0,316$ ) (Tabela 4).

Ustanovljene su visoke vrijednosti kolinearnosti između nezavisnih varijabli (najmanja *eigenvalue* vrijednost 0,025, najveći kondicioni indeks 11,602), zbog čega je vršena analiza korelacije primjenom generalizovanog linearnog modela potklasa gama sa log linkom robusni procjenitelj. Ustanovljena je statistički značajna negativna korelacija između serumskih vrijednosti GGT i R\_CK-MB (regresioni koeficijent  $B = -0,0013$ ,  $p = 0,022$ ). Daljim ispitivanjem, uočena je značajna negativna korelacija HRSD skora i R\_CK-MB (regresioni koeficijent  $B = -0,042$ ,  $p = 0,018$ ), dok korelacija između HRSD i GGT nije statistički značajna ( $p = 0,278$ ). Uočena je empirijska vrijednost sa značajnom Cook-ovom distancom i *leverage* vrijednosti kod zavisnosti HRSD/R\_CK-MB (pacijent HRSD skor = 23, CK-MB = 25), ali je isključivanjem iz modela povezanost ostala statistički značajna ( $p = 0,048$ ). Uvrštavan-

jem obje nezavisne varijable u model, potvrđena je zavisnost serumskih vrijednosti R\_CK-MB od HRSD skora (regresioni koeficijent  $B = -0,038$ ,  $p = 0,032$ ), ali ne i od GGT ( $p = 0,204$ ) (Tabela 5). Prema tome, veće vrijednosti HRSD skora (intenziteta depresije) statistički značajno su udružene sa višim vrijednostima CK-MB tj. stepenom oštećenja miokarda. Post hoc snaga statističkog testa generalizovanog linearnog modela potklasa gama sa log linkom robusni procjenitelj HRSD skora i R\_CK-MB (regresioni koeficijent  $B = -0,042$ ,  $p = 0,018$ ) iznosila je 0,674.

## Diskusija

U eksperimentalnoj grupi nakon ordiniranja venlafaksina uočena je statistički značajna pozitivna povezanost između HRSD skora (intenziteta depresije) i koncentracije CK-MB u serumu (stepena oštećenja miokarda). U slučaju odnosa HRSD skora i R\_CK-MB nakon ordiniranja venlafaksina (regresioni koeficijent  $B = -0,042$ ,  $p = 0,018$ ) ustanovljena je snaga (*post hoc*-observed power) statističkog testa generalizovanog linearnog modela potklasa gama sa log linkom robusni procjenitelj od 0,674 [16]. To znači da se nulta hipoteza (za nivo signifikantnosti od  $\alpha = 0,05$ , i veličinu uzorka od 49 pacijenata) odbacuje u 67,4% slučajeva, tako da ne čudi nalaz da ova povezanost nije otkrivena kod pacijenata prije ordiniranja venlafaksina. Utvrđena je statistički značajna pozitivna povezanost serumskih vrijednosti GGT i dužine QTc intervala ( $p < 0,001$ ).

Venlafaksin se dovodi u vezu sa produženjem QTc intervala i opasnim srčanim aritmijama, najčešće u kombinaciji sa drugim lijekovima ili u

slučaju predoziranja. Digby i saradnici [17] prikazuju slučaj stečenog sindroma prolongiranog QTc intervala i TdP kod pacijenta koji je primao venlafaksin, amiodaron i domperidon. Prisutne su bile i hipokalijemija i hipomagnezemija. Autori ukazuju na udruženost više faktora rizika na pojavu ove opasne srčane aritmije. Howell i saradnici [18] u studiji od 235 slučajeva predoziranja venlafaksinom, pri prosječnoj dozi od 1500 mg (raspona 919-2800 mg), produžen QTc interval ( $> 450$  ms) registruju kod 11,1% muškaraca i 10,5% žena. Takođe je utvrđena pozitivna korelacija između korišćene doze venlafaksina i dužine QTc intervala. Tahikardija je uočena kod 40% pacijenata. Autori zaključuju da je predoziranje venlafaksinom udruženo sa simpatikomimetičkim kardiovaskularnim efektima i produženjem QTc intervala. Studija Whyte i saradnika [19] ukazuje da je venlafaksin manje produžavao QTc u odnosu na triciklike, ali ne i u odnosu na SSRI antidepressive. Autori ističu da venlafaksin ne bi trebalo da koriste pacijenti sa epilepsijom ili rizikom suicida. Takođe je opisana veća toksičnost predoziranja venlafaksinom sa produženjem QTc intervala u odnosu na druge selektivne antidepressive koji inhibiraju ponovno preuzimanje serotonina [20]. Wilson i saradnici [21] su kod 235 pacijenata kod kojih je dokazano predoziranje venlafaksinom (900-4350 mg), opisali konvulzije u 8,5% slučajeva. Takođe utvrđene su i visoke vrijednosti kreatin kinaze koje su bile u statistički značajnoj korelaciji sa količinom uzetog venlafaksina (kod osoba sa konvulzijama: Spearman-ov koeficijent rang korelacije  $r_s = 0,201$ , 95% CI 0,045-0,347; kod osoba bez konvulzija:  $r_s = 0,174$ , 95% CI 0,009-0,331). Autori zaključuju da je predoziranje venlafaksinom povezano sa akutnim mišićnim oštećenjem. U našoj studiji uočeno je blago povećanje vrijednosti CK-MB nakon ordiniranja venlafaksina, ali bez statističke značajnosti (srednja vrijednost CK-MB ng/L prije ordiniranja venlafaksina bila je  $18,20 \pm 2,406$  ng/L, a nakon ordiniranja  $18,78 \pm 4,384$  ng/L,  $p = 0,095$ ) (Tabela 1). Zbog vrijednosti statističke signifikantnosti ( $p < 0,10$ ) ovaj podatak ipak zahtijeva dalje istraživanje i analizu.

U literaturi se opisuju i studije koje negiraju ili umanjuju efekat venlafaksina na produženje QTc intervala. Isbister [22] u studiji koja je ukl-

jučila 369 slučajeva trovanja venlafaksinom pri prosječnoj dozi od 1500 mg (raspon 75-13500 mg), opisuje u 22 slučaja ili oko 6% abnormalnost QT intervala, koja je korespondirala sa većim dozama venlafaksina. Autori zaključuju da predoziranje venlafaksinom ne uzrokuje velike abnormalnosti u dužini QT intervala i da nije udruženo sa značajnijim srčanim aritmijama, osim možda pri vrlo velikim dozama. Kelly i sar. [23] u studiji od 225 pacijenata nisu utvrdili produženje QTc intervala u slučaju predoziranja venlafaksinom. Uočena je povećana frekvencija pulsa ( $p < 0,0001$ ). Isto tako Mbaya i sar. [24] u studiji koja je istraživala dejstvo visokih doza venlafaksina (srednja vrijednost doze 346,15 mg) na kardiovaskularne efekte kod 37 pacijenata sa major depresijom nisu utvrdili asocijaciju između doze venlafaksina i dužine QTc intervala.

Letsas i sar. [25] opisuju primjer osobe ženskog pola (60 godina) koja je liječena od depresije primjenom terapijskih doza venlafaksina sa pojavom sindroma produženog QTc intervala (582 ms). Terapijsko dozno zavisno produženje QTc intervala primjenom venlafaksina navodi i Bavle [26], dok nije uočeno produženje QTc intervala nakon terapijske administracije venlafaksina kod djece [27]. U našoj studiji su takođe korišćene terapijske doze preporučne od strane proizvođača (venlafaksin dva puta dnevno po 37,5 mg), i nismo uočili statistički značajne razlike u dužini QT intervala ( $p = 0,827$ ) (Tabela 1), iako se radilo o populaciji pacijenata osjetljivih na toksična dejstva lijekova zbog oštećenja jetre uslijed alkoholizma. Uočeno je blago povećanje dužine QTc intervala nakon ordiniranja venlafaksina od 0,776 ms sa 2,5 % vjerovatnoćom da je dužina QTc intervala veća od 7,874 ms.

Uočena je statistički značajna pozitivna korelacija HRSD skora (intenziteta depresije) i serumskih vrijednosti CK-MB (stepena oštećenja miokarda) ( $p = 0,048$ ). Takođe je utvrđena statistički značajna pozitivna povezanost između koncentracije GGT u serumu i dužine QTc intervala ( $p < 0,001$ ). Nije utvrđena statistički značajna razlika u dužini QTc intervala prije i nakon ordiniranja venlafaksina ( $p = 0,827$ ). Statistička vjerovatnoća od 2,5% ukazuje da će produženje QTc intervala biti veće od 7,874 ms nakon ordiniranja venlafaksina kod depresivnih pacijenata sa

alkoholnom zavisnošću. Takođe zaključujemo da kod pacijenata ovisnika o alkoholu terapija depresije mora imati prioritetni značaj zbog ut-

vrđenog negativnog uticaja depresije na stepen oštećenja miokarda.

**Izvor finansiranja.** Autori nisu dobili sredstva namijenjena ovom istraživanju.

**Etičko odobrenje.** Etički odbor Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske u Banjoj Luci odobrio je studiju, a svi ispitanici su dali svoju saglasnost za učešće u studiji. Istraživanje je sprovedeno u skladu sa Helsinškom deklaracijom.

**Sukob interesa.** Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.

**Funding source.** The authors received no specific funding for this work.

**Ethical approval.** The Ethics Committee of the University Clinical Center of the Republic of Srpska in Banja Luka approved the study and informed consent was obtained from all individual respondents. The research was conducted according to the Declaration of Helsinki.

**Conflicts of interest.** The authors declare no conflict of interest

## Literatura

- Hasin DS, Stinson FS, Ogburn E, Grant BF. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV alcohol abuse and dependence in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64(7):830–42.
- Kringlen E, Torgersen S, Cramer V. A Norwegian psychiatric epidemiological study. *Am J Psychiatry* 2001;158(7):1091–8.
- Hasin DS, Goodwin RD, Stinson FS, Grant BF. Epidemiology of major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(10):1097–106.
- Dixon L. Dual diagnosis of substance abuse in schizophrenia: prevalence and impact on outcomes. *Schizophr Res* 1999;35(Suppl):S93–100.
- Šaponja N, Vučković N. Epidemiologija alkoholizma u Vojvodini. Novi Sad: Ortomedics; 1995.
- Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J, Kromhout D. Association between QT interval and coronary heart disease in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. *Circulation* 1994;90(2):779–85.
- Goldberg JF, Ernst CL. *Managing the Side Effects of Psychotropic Medications*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2012.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision*. Washington DC: American Psychiatric Association; 2000.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56–62.
- Lanjewar P, Pathak V, Lokhandwala Y. Issues in QT interval measurement. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2004;4(4):156–61.
- Hosmane B, Locke C, Morris D. QT interval: Correction for heart rate. *J Appl Res* 2006;6(4):288–99.
- Lokhandwala Y, Toal SC. The fallacies of QT correction. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2003;3(4):185–6.
- Pickham D, Hasanien AA. Measurement and rate correction of the QT interval. *AACN Adv Crit Care* 2013;24(1):90–6.
- Kligfield P, Tyl B, Maarek M, Maison-Blanche P. Magnitude, mechanism, and reproducibility of QT interval differences between superimposed global and individual lead ECG complexes. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2007;12(2):145–52.
- Dupont WD, Plummer WD. PS power and sample size program available for free on the Internet. *Controlled Clin Trials* 1997;18:274
- Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang AG. Statistical power analyses using G\*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods* 2009;41(4):1149–60.
- Digby G, Machaalany J, Malik P, Methot M, Simpson CS, Redfearn D, Baranchuk A. Multifactorial QT interval prolongation. *Cardiol J* 2010;17(2):184–8.
- Howell C, Wilson AD, Waring WS. Cardiovascular toxicity due to venlafaxine poisoning in adults: a review of 235 consecutive cases. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64(2):192–7.
- Whyte IM, Dawson AH, Buckley NA. Relative toxicity of venlafaxine and selective serotonin reuptake inhibitors in overdose compared to tricyclic antidepressants. *QJM* 2003;96(5):369–74.
- Prescrire. Venlafaxine: more dangerous than most “selective” serotonergic antidepressants. *Prescrire Int* 2016;25(170):96–9.
- Wilson AD, Howell C, Waring WS. Venlafaxine ingestion is associated with rhabdomyolysis in adults: a case series. *J Toxicol Sci* 2007;32(1):97–101.



22. Isbister GK. Electrocardiogram changes and arrhythmias in venlafaxine overdose. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67(5):572–6.
23. Kelly CA, Dhaun N, Laing WJ, Strachan FE, Good AM, Bateman DN. Comparative toxicity of citalopram and the newer antidepressants after overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42(1):67–71.
24. Mbaya P, Alam F, Ashim S, Bennett D. Cardiovascular effects of high dose venlafaxine XL in patients with major depressive disorder. *Hum Psychopharmacol* 2007;22(3):129–33.
25. Letsas K, Korantzopoulos P, Pappas L, Evangelou D, Efremidis M, Kardaras F. QT interval prolongation associated with venlafaxine administration. *Int J Cardiol* 2006;109(1):116–7.
26. Bavle A. Venlafaxine induced QTc interval prolongation in a therapeutic dose. *Asian J Psychiatr* 2015;16:63–4.
27. Uchida M, Spencer AE, Kenworthy T, Chan J, Fitzgerald M, Rosales AM, et al. A Pilot Study: Cardiac Parameters in Children Receiving New-Generation Antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2017;37(3):359–62.

## Analysis of effect of antidepressant drug venlafaxine on length of QT interval in patients with depressive disorder and alcohol dependence

Sanja Vukadinović Stojanović<sup>1</sup>, Zlatan Stojanović<sup>2</sup>

<sup>1</sup>University Clinical Center of the Republic Srpska, Banja Luka, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

<sup>2</sup>University of Banja Luka, Faculty of Medicine, Banja Luka, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

**Introduction.** Depressive disorder is common in patients with the diagnosis of alcoholism. Comorbidity of depression and alcoholism significantly worsens the clinical status of patients and represents a major therapeutic challenge. The aim of the study was to investigate the effect of the antidepressant drug venlafaxine on the length of QT interval in patients with depressive disorder and alcohol dependence.

**Methods.** The research included 49 male patients (>18 years of age) with alcohol dependence, who were also diagnosed with depressive disorder by using DSM-IV criterion and positive Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) at the very beginning of hospitalization. The patients had been given 37.5 mg of the antidepressant drug venlafaxine twice a day for twenty days. The global QTc interval (12 leads) was determined automatically using ECG device *Schiller Cardiovit AT-1*, which used "SCHILLER ECG Measurement and Interpretation Software for Children and Adult ECGs". Statistical data processing was performed using SPSS 16.0 programme package for Windows.

**Results.** There was a statistically significant positive association between HRSD score (depression intensity) and the serum levels of creatine kinase isoenzyme MB, i.e. the degree of myocardial damage ( $p = 0.048$ ). A statistically significant positive correlation between serum gamma-glutamyltransferase levels and the length of QTc interval ( $p < 0.001$ ) was also found. There was no statistically significant difference in the length of QTc interval before and after venlafaxine administration ( $p = 0.827$ ), and the average prolongation of the QTc interval was 0.776 ms (95% CI = -6.323 ms–7.874 ms).

**Conclusion.** In our study, we did not prove the negative effect of antidepressant drug venlafaxine on QT interval in patients with depressive disorder and alcohol dependence. In patients with alcohol dependence, the therapy for depression must have a priority due to the proven negative association between depression and the degree of myocardial damage.

**Keywords:** alcohol dependence, depression, comorbidity, QT interval, venlafaxine